NOV 16

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur Kenntnis der Wirkung
des
Atropinchlormethylat.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Arnold Ebeling,
approb. Arzt aus Lauenstein i. H.

Kiel, 1895.
Druck von A. F. Jensen.

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag

zur Kenntnis der Wirkung

des

Atropinchlormethylat.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Arnold Ebeling,

approb. Arzt aus Lauenstein i. H.

Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 28.

Rectoratsjahr 1895/96.

Referent: Dr. **Hensen.**

Zum Druck genehmigt

23. VI. 95. **Quincke,** z. Z. Decan.

Seiner lieben Mutter

in Dankbarkeit gewidmet

vom

Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154807_0019

Seitdem Stahlschmidt 1859 die von ihm zuerst dargestellte Ammoniumbase des Strychnin für eine völlig ungiftige Substanz erkannt hatte, nachdem Schroff demgegenüber aber die curareartige Wirkung des Methylstrychnin festgestellt, sind die Ammoniumbasen vieler Alkaloide dargestellt und an Tieren geprüft worden. Das wesentlichste Resultat verschiedener solcher Untersuchungen wird auch heutzutage sehr oft dahin ausgesprochen, dass die Alkylderivate der Alkaloide in ihrer Wirkung wesentlich von der Wirkung der Muttersubstanz abweichen, dass die ursprüngliche Wirkung der Basen in eine curareartige umgewandelt sei. Erst in den letzten Jahren hat man mehr und mehr erkannt, dass diese Ansicht nicht in vollem Umfang haltbar, dass bestimmte Wirkungen des ursprünglichen Giftes auch von den Ammoniumbasen hervorgerufen werden können, dass aber gerade diese Wirkungen, besonders wenn sie in Erregungszuständen bestehen, häufig von den curareartigen Wirkungen der Ammoniumbase derart verdeckt werden, dass sie nur bei ganz bestimmten Versuchsanordnungen sich bemerklich machen.

Abgesehen von wenigen dieser Alkaloidderivate ist die grössere Zahl derselben bisher nur einmal Gegenstand der Experimentaluntersuchung gewesen. In ihrer epochemachenden Arbeit »On the Connection between Chemical Constitution and Physiological Action« haben A. Crum Brown & Thomas R. Fraser die Ammoniumbasen von acht Alkaloiden geprüft, darunter auch die des Atropin. Die genannten Forscher haben sich die zu ihren Untersuchungen notwendigen Präparate, nämlich das Jodid und Sulfat des Methylatropin selbst dargestellt; von dem Jodid geben sie an, dass es zum Teil in prismatischen Krystallen erhalten worden sei, von dem Sulfat, es sei eine krystallinische, sehr hy-

groskopische Substanz; analytische Angaben, aus denen man sich ein Urteil bezüglich der Reinheit der Körper bilden könnte, werden nicht gemacht.

Bekanntlich gehört das Atropin zu denjenigen Alkaloiden, die leicht veränderlich, deren Molekül durch Einwirkung von Säuren, von Alkali in zwei andere Moleküle sehr leicht gespalten wird. Von diesen leicht spaltbaren Pflanzenbasen wurde kürzlich in dem hiesigen Institut das Cocain untersucht, und bei der Darstellung des Cocainchlormethylat sehr unangenehme Erfahrungen gemacht. Schon bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Cocain wurde letzteres zum grössten Teil gespalten, und es konnte nur mit Mühe schliesslich eine kleine Menge des, wie die Analyse ergab, chemisch reinen Chlormethylat erhalten werden. Mit Rücksicht auf die chemische Verwandtschaft zwischen Cocain und Atropin war der Zweifel nicht von der Hand zu weisen, dass auch bei dem Verfahren, das Brown & Fraser zur Herstellung ihrer Gifte befolgten, Spaltungen aufgetreten seien, und dass mithin die untersuchten Stoffe sich von dem eigentlichen Methylatropin wesentlich unterschieden hätten. Es erschien mithin erwünscht, die Untersuchung, die Brown & Fraser im Jahre 1869 veröffentlichten, einer Controlle zu unterziehen und eventuell weiter auszudehnen.

Auf diese Verhältnisse machte mich Herr Professor Dr. Falck aufmerksam, als ich ihn um ein Thema zu einer Doctorarbeit bat, er forderte mich zugleich auf, mich an entsprechenden Untersuchungen über die Wirkung des Atropinchlormethylat zu beteiligen, um alsdann die von uns erhaltenen Ergebnisse mit denen, die Brown & Fraser gewannen, zu vergleichen.

Das zu den Versuchen notwendige Gift wurde im hiesigen Institut dargestellt unter Berücksichtigung der bei der Herstellung des Cocainderivats gemachten Erfahrungen. Aus dem Product der Einwirkung von Atropin und Jodmethyl wurde durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Alkohol ein Körper erhalten in Form kleiner, farbloser Prismen, die in Äther fast unlöslich, in Alkohol leicht löslich sind, in Wasser zerfliessen und bei 173,5 ° C. schmelzen. 0,10095 g der über Schwefelsäure getrockneten Substanz lieferten bei der Analyse 0,0550 g Jodsilber, entsprechend 0,02972 g Jod. Aus diesen Zahlen berechnet sich ein Procentgehalt von 29,44 Jod, während die Formel des Körpers $C_{17}H_{23}NO_3CH_3J$ zu dem

gleichen Werte führt. An der Reinheit dieses Präparates konnte mithin nicht gezweifelt werden. Aus dem Jodmethylat wurde durch Umsetzung mit Chlorsilber das Chlormethylat dargestellt, und als weisse, kleinkrystallinische, in Wasser sehr leicht lösliche, bei 214 ° C. schmelzende Masse erhalten. Dieser Körper, in entsprechender Menge in Wasser gelöst, diente zu den Versuchen am Tier.

1. Versuche an Fröschen.

Zu diesen Versuchen dienten ausschliesslich überwinterte Land- und Wasserfrösche. Einer kleinen Zahl dieser wurde das Gift in den Seitenlymphsack eingespritzt. Die wichtigsten Ergebnisse der beiden Versuchsreihen sind in dieser Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 1.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
				Esculentae.
1	26	2,6	100	Schwäche nach $4^1/_2$ m, Lähmung nach $10^1/_2$ m, Tod nach ca. 20 h.
2	21	1,6	76,19	» » 7 m, » nach $24^1/_2$ m, Tod nach ca. 10 h.
3	24,5	1,2	48,97	» » 5 m, » nach $18^1/_2$ m, erholt sich wieder nach 5 h.
4	23	1,03	44,57	» » 6 m, Lähmung nach 28 m, erholt sich wieder nach 4 h.
5	25	1	40	» » 5 m, Lähmung nach $35^1/_2$ m, erholt sich wieder nach $3^1/_2$ h.
6	28	1	35,71	» » $7^1/_2$ m, Kehlbewegung dauernd, sonst reactionslos nach $22^1/_2$ m, erholt sich wieder nach $2^1/_4$ h.
7	32	1	31,25	Schwäche nach $6^3/_4$ m, Atmung dauernd, sonst reactionslos nach 30 m, erholt sich wieder nach $1^1/_2$ h.
8	26,5	0,7	26,41	Schwäche nach 9 m, Kehlbewegung dauernd, reactionslos nach 24 m, erholt sich wieder nach 2 h.
9	35,5	0,8	22,53	Schwäche nach 10 m, Atmung dauernd, Reaction dauernd, erholt sich wieder nach $1^1/_4$ h.
10	33	0,5	15,15	Schwäche ?
				Temperariae.
11	31	3,1	100	Schwäche nach $1^1/_2$ m, Lähmung nach 11 m, erholt sich nach 10 h.
12	27	2,03	75	» » 3 m, Lähmung nach 11 m, erholt sich nach 12 h.
13	28,5	1,7	59,69	» » $3^1/_2$ m, Lähmung nach $23^1/_2$ m, erholt sich nach 12 h.
14	28	1,55	55,36	» » 3 m, Lähmung nach 15 m, erholt sich nach 12 h.
15	26,5	1,3	49,06	» » 5 m, Kehlbewegungen dauernd, erholt sich nach $2^3/_4$ h.
16	27	1,2	44,44	» » $5^1/_2$ m, Kehlbewegungen dauernd, erholt sich nach 3 h.
17	29,5	1,2	40,67	» » $5^1/_2$ m, Kehlbewegungen dauernd, erholt sich nach 2 h.
18	33	1,2	36,36	» » $5^1/_2$ m, Kehlbewegungen dauernd, erholt sich nach 2 h.
19	30	1	33,33	» » $10^1/_2$ m, Kehlbewegungen dauernd, erholt sich nach 1 h.
20	33	0,5	15,15	» ?

Es seien hier zunächst einige Protokolle auszugsweise mitgeteilt.

1. Versuch.

26 g schwere Esculenta.

9h 39½m: Einspritzung von 2,6 mg Atropinchlormethylat.
40½m: 8 Atmungen in 5 Secunden.
44m: Kann nicht mehr springen. Die Hinterbeine bleiben in jeder Lage liegen, auf Reiz nur noch ganz schwache Körperbewegungen. Die Bewegungen der Kehlmuskeln dauern an.
45½m: 6 Atmungen in 10 Secunden, unregelmässig.
48½m: Kehlbewegungen noch fortbestehend, liegt atemlos.
50m: Auf Reize keine Reaction mehr, Kehlbewegungen erloschen.
7h 30m: Derselbe Zustand. Herz schlägt noch.
Am andern Morgen früh: Das Herz steht still.

6. Versuch.

28 g schwere Esculenta.

10h 16½m: Einspritzung von 1 mg Atropinchlormethylat.
17½m: 11 Atmungen in 10 Secunden.
21½m: 5 Atmungen in 5 Secunden.
24m: Kann nicht mehr springen.
26¼m: Auf Reize nur schwache Reaction.
38m: Keine Reaction mehr, aber die Kehlbewegungen dauern fort.
11h 15m: Derselbe Zustand.
20m: Atmet wieder 11 mal in 10 Secunden.
55½m: Spontan stärkere Körperbewegungen.
12h 29m: Wird durch Reiz zu einem unbeholfen ausgeführten Sprung veranlasst.
1h 10m: Sitzt wieder normal, springt lebhaft umher.

9. Versuch.

35,5 g schwere Esculenta.

9h 14m: Einspritzung von 0,8 mg Atropinchlormethylat.
15m: 7 Atmungen in 5 Secunden.
19½m: 6 Atmungen in 5 Secunden.

9h 21¼m: Auf Reiz unbeholfener Sprung, die Beine blieben alsdann vom Körper ab liegen.
24m: Selbst durch stärkere Reize kein Sprung mehr, die vom Körper abgezogenen Hinterbeine können trotz lebhafter Zuckungen der Muskeln nicht wieder herangezogen werden.
31m: 3 Atmungen in 1 Minute. Auf Reiz immer noch Bewegungen.
10h 6m: Holt jetzt die Hinterbeine unter zuckenden Bewegungen wieder an den Körper heran.
8m: Sitzt wieder.
19m: Auf stärkere Reize unbeholfener Sprung.
11h 15m: Springt noch immer unbeholfen.

15. Versuch.

26,5 g schwere Temporaria.

3h 53m: Einspritzung von 1,3 mg Atropinchlormethylat.
54½m: 11 Atmungen in 10 Secunden.
55m: 7 Atmungen in 5 Secunden.
58m: Kann nicht mehr springen, Beine bleiben vom Körper ab liegen.
4h 3m: 6 Atmungen in 10 Secunden.
30m: Liegt reactionslos, Kehlbewegungen noch sehr lebhaft.
5h 14m: Derselbe Zustand.
30m: Atmet wieder.
6h 30m: Sitzt wieder.
37m: Springt wieder.

Kleinste, eben noch wirksame Gaben des Giftes verändern das Verhalten des Frosches im allgemeinen derart, dass das ruhig dasitzende Tier nur durch stärkere Reize zu einem Sprung veranlasst werden konnte, der alsdann unbeholfen ausgeführt wurde. In den Bemerkungen der Tabelle ist der Kürze wegen diese Wirkung als Schwäche bezeichnet. Etwas grössere Mengen des Giftes erhöhten diese lähmende Einwirkung; die Tiere konnten bald überhaupt nicht mehr zum Sprung veranlasst werden, die Hinterbeine, von dem Körper abgezogen und in die verschiedenen Lagen versetzt, verharrten in diesen: das stattfindende lebhafte Arbeiten der Beinmuskulatur, das durch die Haut sichtbar war, war unzureichend, um die Beine wieder heranzuziehen. — Wieder grössere

Mengen hoben alsdann die Reaction auf äussere Reize auf: atemlos lagen die Tiere da, und nur die Kehlmuskulatur zeigte zum Teil noch ein lebhaftes regelmässiges Spiel. Auch diese letzte an dem Körper wahrnehmbare Bewegung erlosch dann bald; völlig gelähmt lagen die Tiere da, und nur an der Brustwand konnte man vereinzelt Bewegungen, durch den Herzschlag veranlasst, wahrnehmen. Schliesslich fehlte auch dieses; bei Eröffnung der Brust wurde das Herz stillstehend gefunden.

Zu der hier gegebenen Schilderung ist noch hinzuzufügen, dass die Tiere in dem völlig reactionslosen Zustande stundenlang verharren und doch sich wieder erholen konnten, wenn die Gabe des Giftes keine zu grosse war.

Die hier kurz zusammengefassten Erscheinungen stimmen im grossen und ganzen überein mit denen, die nach Benutzung des Curare wahrgenommen werden. Irgend welche besondere Abweichungen von der Wirkung dieses Giftes konnten von uns nicht festgestellt werden. Ganz besonders dürfte zu betonen sein, dass dem Symptomcomplex der Vergiftung mit Atropinchlormethylat die Erscheinung fehlt, auf die Fraser zuerst 1869 hingewiesen hat, und die für die Atropinwirkung an dem Frosche charakteristisch ist, nämlich der am zweiten, dritten Tage und später hervortretende Tetanus.

Vergleicht man die in die Tabelle eingestellten Werte unp Bemerkungen für Temporaria und Esculenta untereinander, so bemerkt man, dass die Esculentae durch das Gift leichter, durch kleinere Gaben, beeinflusst werden, auch durch kleinere Gaben schliesslich getötet werden, als die Temporariae. So wurde, um nur auf einen solchen Punkt hinzuweisen, die Esculenta schon durch 40 mg in völlig reactionslosen Zustand versetzt, während bei der Temporaria diese Wirkung erst bei einer um ca. 40 % höheren Gabe hervortrat. Diese Unterschiede in der Reactionsfähigkeit der beiden Froscharten gegenüber der Wirkung durch das Methylatropin war bisher nicht beobachtet worden, steht aber vollkommen im Einklang zu dem ebenfalls differenten Verhalten der rana esculenta und temporaria gegen die Wirkung von Strychnin und Brucin.

Obwohl Braun & Fraser bereits die Einwirkung des Methylatropin auf die Nervenendapparate des Frosches genauer

untersuchten, so haben wir doch, um uns selbst von der curareartigen Wirkung des Giftes zu überzeugen, zwei Versuche an Esculenta und Temporaria angestellt.

21. Versuch.

29,5 g schwere Esculenta.

10h 40m: Der linke Oberschenkel wird unter Schonung des Nervus Ischiadicus unterbunden.

43m: Injection von 2,95 mg Atropinchlormethylat.

56m: Liegt bis auf das unvergiftete Glied regungslos da. Reizung der verschiedenen Hautstellen bringt Bewegung des linken Beines hervor.

11h 6m: Rechter Ischiadicus durchschnitten und peripher gereizt, mit 11 RA ganz schwache Reaction.

9m: Rechter Ischiadicus central gereizt, 36 RA: Z. links, 36¼ RA: O.

13m: Rechter Ischiadicus peripher gereizt 15 RA: Z. sehr schwach, 18 RA: O.

50m: Rechter Ischiadicus peripher gereizt 16 RA: O, 14 RA: ganz schwache Reaction. 12 RA: stärkere Reaction (mehrmals hinter einander geprüft).

12h 7m: 16 RA: O; 14 RA: ganz schwach; 12 RA: zweimal Reaction, das dritte Mal nicht mehr, 10 RA: ebenso. Auf Druck des Vorderarmes starke Reaction im unvergifteten Beine.

40m: Rechter Ischiadicus peripher 10 RA: einmal Z., das zweite Mal nicht mehr, das gleiche Ergebnis bei Reizung mit 6, 5, 4 und 3 RA; ORA: keine Reaction. — Die Nerven des linken Armes werden freigelegt und von 14 — ORA geprüft: Reaction nicht wahrzunehmen. Rechter Ischiadicus central 32 RA: Z. links, 32½ RA: O.

3h 43m: Linker Ischiadicus 21 RA: Z, 21½ RA: O. Rechter Ischiadicus central von 32 — ORA geprüft, links keine Reaction mehr. Herz steht systolisch still.

22. Versuch.

25 g schwere Temporaria.

8h 27m: Unterbindung des linken Oberschenkels mit Schonung des Nerven.

8h 35m: Injection von 2,5 mg Atropinchlormethylat.
53m: Liegt bis auf das unvergiftete Bein regungslos.
55m: Rechter Ischiadicus peripher vorsichtig geprüft von 25 RA ansteigend bis ORA. Reaction nicht nachweisbar. Rechter Ischiadicus central 25 RA: starke Reaction links.
9h 5½m: Linker Ischiadicus 31½ RA: Z; 32 RA: O.
7—8m: Oberschenkelmuskel links 16 RA: Z, 17 RA: O; rechts 17 RA: Z, 18 RA: O.
23—24m: Rechter Ischiadicus central 27 RA: Z, 27½ RA: O; linker Ischiadicus 29 RA: Z, 29½ RA: O.

Man ersieht zunächst aus beiden Protokollen, dass unser Gift in der That im Sinne der Curare einwirkt, indem es, wenigstens in den von uns geprüften Gaben, von 100 mg pro Kilo Tier, nur die motorischen Teile des Nervensystems befällt, die sensibele Leitung aber, sowie die Übertragung im Centralorgan unberührt lässt. In dieser Beziehung verhalten sich beide Tierarten gleich. Dem gegenüber konnten wir feststellen, dass die Nervenerregbarkeit in den vergifteten Teilen bei der Temporaria schneller und vollkommener aufgehoben wird, als bei der Esculenta; bei dieser konnte, bald nachdem das Tier in den gelähmten Zustand versetzt war, von den Nerven aus bei erster Prüfung mit nicht sehr starken Strömen eine, wenn auch nur schwache Reaction nachgewiesen werden, die dann bei fortgesetzter Prüfung mit gleichem Strome das dritte oder vierte Mal nicht mehr sichtbar war. Es war demnach hier, wie auch Böhm kürzlich für das Curarin festgestellt hat, die Nervenerregbarkeit nicht völlig erloschen, aber der Nerv doch in der Weise durch die Giftwirkung betroffen, dass er durch wiederholte Reizung schnell erschöpft wurde; in einer Ruhepause erholt sich der Nerv dann wieder derart, dass durch den ersten Reiz Reaction ausgelöst werden kann, durch den zweiten, dritten aber nicht mehr. Bei der Temporaria konnte dies Verhalten nicht nachgewiesen werden.

Brown & Fraser haben im Verlauf ihrer Untersuchungen bereits einen Versuch mit dem Sulfat des Methylatropin am Kaninchen angestellt, um festzustellen, ob der Ammoniumbase ebenfalls die Vagus lähmende Wirkung zukomme, wie dem Atropin; sie fanden, dass die Vaguslähmung eine vollkommene ist.

An dem Frosche ist diese Wirkung bisher nicht geprüft worden; wir haben deshalb 12 Versuche an Fröschen angestellt, die, vor der Application mit Atropinchlormethylat, mit Muscarin vergiftet worden waren. Ich teile hier zwei der erhaltenen Protokolle mit.

25. Versuch.

37,5 g schwere Esculenta.

Zeit.	Herzpulse in je 15 Secunden.				60 Secunden.	
11h 40m:	14	14	14	13	55	
41m:	14	14	14	14	56	
42m:	14	14	14	15	57	
43m:	8	3	6	2	19,	0″: Muscarin appliciert.
44m:	0	0	0	0	0	
45m:	0	1	0	0	1,	Herzschlag infolge starker Körperbewegung.
46m:	0	2	8	10	20,	0″: 0,01 mg Atropinchlormethylat.
47m:	12	12	12	13	49	
48m:	13	13	12	13	51	
49m:	13	14	13	14	54	
50m:	13	14	14	15	56	
51m:	14	15	14	15	58	
52m:	15	15	15	15	60	
53m:	15	15	15	15	60	
12h 3m:	15	14	15	15	59	
4m:	15	14	14	15	58	
40m:	15	14	14	14	57	
41m:	15	14	14	14	57	

Beobachtung eingestellt.

26. Versuch.

35,5 g schwere Esculenta.

12h 20m:	16	15	15	16	62	
21m:	15	16	16	16	63	
22m:	4	3	4	2	13,	0″: Muscarin appliciert.
23m:	0	0	0	0	0	
24m:	0	0	0	0	0	
25m:	0	0	0	0	0	
26m:	0	0	0	0	0,	0″: 0,001 mg Atropinchlormethylat.

12h 27m:	0	2	4	6	12
28m:	7	12	13	15	47
29m:	17	17	18	16	68
30m:	14	14	14	14	56
31m:	15	14	14	14	57
32m:	15	14	15	15	59
33m:	15	15	15	15	60
34m:	15	14	14	15	58
35m:	15	14	14	15	58
52m:	14	14	13	14	55
53m:	14	12	13	14	53

Beobachtung eingestellt.

Es genügt wohl nur die kurze Angabe, dass auch das Atropinchlormethylat genau so wie das Atropin selbst imstande ist, den durch Muscarin bei dem Frosche bedingten Stillstand des Herzens schnell und vollkommen zu beseitigen. Wie die beiden Protokolle erkennen lassen, wurde sehr bald nach der Application des Giftes die vor der Muscarinwirkung nachgewiesene Schlagfolge des Herzens wieder erreicht, und sogar um eine Kleinigkeit überschritten. Letzteres war aber nicht bei allen Versuchen der Fall; doch lassen auch diese Versuche keinen Zweifel darüber zu, dass die erregende Wirkung des Muscarin durch die lähmende des Methylatropin ausgeglichen werden kann.

2. Versuche an Tauben.

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
35	424	25	58,96	Schwäche, Lähmung, Krampf, Tod nach $7^3/_4$ m.
36	341	13,5	39,59	» » » » $10^1/_2$ m.
37	374	14,25	38,10	» » » Erbrechen nach 80 m, 3mal in $7^1/_2$ m.
38	338	12,5	36,98	» » » Erbrechen nach 121 m.
39	327	11,5	35,17	» » Erbrechen nach 38 m, 10mal in 62 m.
40	332	11	33,13	» » » » 65 m, 2mal in $^1/_2$ m.
41	282	8,5	30,14	» » » » 11 m, 3mal in $17^1/_2$ m.
42	292	8,5	29,11	» » » » 4 m, 4mal in 36 m.
43	261	7,25	27,78	Erbrechen nach $11^1/_2$ m, 3mal in 14 m.
44	305	8	26,23	» » 5 m, 6 » » $14^3/_4$ m.
45	285	7	24,56	» » $7^1/_4$ m, 5 » » 8 m.
46	320	7	21,88	» » $4^1/_2$ m, 3 » » 15 m.
47	352	6,5	18,47	» » $15^1/_2$ m.
48	385	6,5	16,88	» » $4^1/_4$ m, 10mal in $10^3/_4$ m.
49	311	4,5	14,47	Kein Erbrechen.
50	389	5	12,85	Erbrechen nach $3^1/_2$ m, 13mal in $115^1/_2$ m.
51	323	3,5	10,84	» » $12^1/_2$ m, 3 » » $11^1/_4$ m.
52	350	3,5	10	» » $6^1/_2$ m, 4 » » $9^3/_4$ m.
53	340	3	8,82	» » $3^3/_4$ m, 15 » » 91 m.
54	350	3	8,57	Keine Wirkung.
55	376	2,5	6,65	» »

Es sei gestattet, an dieser Stelle zunächst einige Versuchsprotokolle auszugsweise mitzuteilen.

35. Versuch.

424 g schwere Taube.

9h 2m: Einspritzung von 25 mg Atropinchlormethylat. — Kurz vorher 5 Atmungen in 5 Secunden.

2^1 m: 5 Atmungen in 5 Secunden.

$^3/_4$ m: 5 Atmungen in 5 Secunden.

9h $3^1/_2$m: 4 Atmungen in 5 Secunden.
$3^3/_4$m: Steht unsicher, Pupillen weit.
4m: Setzt sich.
$4^1/_2$m: 4 Atmungen in 5 Secunden, Schnabel etwas geöffnet.
$5^1/_2$m: 3 Atmungen in 5 Secunden, Kopf hängt schlaff herab.
$6^1/_4$m: Flügelschlagen.
7m: 7 Atmungen in 15 Secunden, hin und wieder krampfiges Flügelschlagen.
8m: 5 Atmungen in 15 Secunden mit Krampfbewegungen.
$9^1/_4$m: 3 Atmungen in 20 Secunden unter krampfigen Bewegungen.
$^1/_2$m: Sträuben des Gefieders.
$^3/_4$m: Tod, Pupillen sehr weit.
13m: Herz steht still.

37. Versuch.

374 g schwere Taube.

12h 50m: Einspritzung von 14,25 mg Atropinchlormethylat.
$51^1/_4$m: 4 Atmungen in 5 Secunden.
$52^3/_4$m: 5 Atmungen in 15 Secunden.
53m: Steht schwankend, setzt sich gleich darauf.
55m: 7 Atmungen in 15 Secunden, liegt ganz langgestreckt, Kopf mit Schnabel aufgestützt.
1h $4^1/_2$m: Stärkere Körperbewegungen.
9m: 8 Atmungen in 15 Secunden, stärkere Körperbewegungen krampfiger Art.
$21^1/_2$m: 8 Atmungen in 15 Secunden, hebt den Kopf wieder hoch.
$43^1/_2$m: 9 Atmungen in 15 Secunden, erhebt sich wieder, geht schwankend.
2h 10m, $12^1/_2$m, 17m: Jedesmal Erbrechen; erholt sich wieder.

38. Versuch.

338 g schwere Taube.

12h 11m: Einspritzung von 12,5 mg Atropinchlormethylat.
13m: 11 Atmungen in 15 Secunden. Schwankt.
$^1/_2$m: Setzt sich, fällt auf die Brust, Kopf mit dem Schnabel gestützt.
12h $15^3/_4$m: 10 Atmungen in 15 Secunden; Kopf liegt zur Seite, krampfige Zuckungen, die in der nächsten Zeit wiederholt beobachtet werden können.

12h 21¾m: 6 Atmungen in 15 Secunden. Noch immer krampfige Bewegungen, besonders der Flügel, hin und wieder eintretend.

24m: 9 Atmungen in 30 Secunden; sehr unregelmässig, mit Zuckungen des Körpers.

26½m: 8 Atmungen in 15 Secunden; wieder regelmässiger.

54m: 8 Atmungen in 15 Secunden; sitzt wieder.

1h 1½m: 6 Atmungen in 15 Secunden; erhebt sich wieder.

35m: Seit einiger Zeit häufiger Wechsel zwischen sitzender und aufrechter Stellung.

2h 12m: Erbrechen.

Beobachtung eingestellt.

41. Versuch.

282 g schwere Taube.

9h 59m: Einspritzung von 8,5 mg Atropinchlormethylat. — Kurz vorher 5 Atmungen in 5 Secunden.

59¼m: 5 Atmungen in 5 Secunden.

¾m: 4 » » 5 »

10h ¼m: 7 » » 10 »

¾m: 10 » » 15 »

2¼m: 6 » » 10 »

3½m: Geht schwankend.

5m: 6 Atmungen in 20 Secunden; stärkeres Taumeln, setzt sich, fällt dann auf die Brust, erhebt sich aber wieder.

5½m: Sitzt jetzt.

6m: 4 Atmungen in 20 Secunden, bei geöffnetem Schnabel.

10m: Erhebt sich etwas zum Erbrechen, das unter Ausbreitung der Flügel erfolgt.

14½m: Steht wieder.

17m, 27½m: Jedesmal Erbrechen unter starkem Flügelschlagen. Erholt sich wieder.

50. Versuch.

389 g schwere Taube.

11h 2m: Einspritzung von 5 mg Atropinchlormethylat.

5½m: 3 Atmungen in 5 Secunden. Erbrechen.

6½m, 10m, 14m, 38¾m, 41m, 52½m: Jedesmal Erbrechen.

12h 3½m: 4 Atmungen in 5 Secunden.
20½m, 22m, 58m, 58¾m, 1h 0m, 1h 1m: Jedesmal Erbrechen.
1h 31m: 9 Atmungen in 10 Secunden, erholt sich wieder.

In der Litteratur wurden bisher Versuche über die Wirkung des Atropinchlormethylat auf Tauben nicht mitgeteilt. Es erscheint deshalb notwendig, hier zusammenhängend zu schildern, welche Wirkungen nach verschiedenen Gaben des Giftes beobachtet werden konnten.

Kleinste, eben noch wirksame Mengen rufen als unverkennbare Giftwirkung Erbrechen hervor, das vereinzelt, aber auch in sehr grosser Zahl bei unseren Tauben beobachtet werden konnte, wie dies aus den in der Tabelle aufgenommenen Bemerkungen ersichtlich ist. Nur eine Taube, die des 49. Versuchs, machte insofern eine Ausnahme, als in einem bestimmten Stadium der Vergiftung wohl ein Aufblähen der Halsgegend, sowie eigentümliche Bewegungen des Kopfes wahrgenommen werden konnten, die charakteristischen Bewegungen aber, die sonst von den Tauben während des Brechaktes ausgeführt werden, fehlten. — Erhöht man die Gabe erheblich über diese minimale Brechdosis, dann bemerkt man bei den Tieren schon bald nach der Einspritzung und jedenfalls schon vor dem ersten Brechakt verschiedene Zeichen der Schwäche: schwankendes Stehen, Taumeln, Sichniedersetzen etc. Aus der sitzenden resp. halbsitzenden Stellung erhebt sich dann das Tier zum Brechakt, der wohl infolge der Unsicherheit der Stellung meist unter Ausbreitung der Flügel erfolgt. — Etwas grössere Gaben wirken derart stark lähmend ein, dass die Taube schliesslich auf der Brust liegt, den Kopf mit dem Schnabel aufgestützt, resp. dass der Kopf vollkommen zur Seite liegt; erst nachdem diese lähmende Wirkung mehr und mehr geschwunden, kommt es zu den Brechbewegungen. — Nähert man sich der minimal letalen Gabe, dann wird das gelähmt zur Seite liegende Tier schon bald nach der Einspritzung von krampfigen Bewegungen, Zuckungen der Flügel, des Schwanzes, des Gesamtkörpers heimgesucht, Erscheinungen, die, wie die oft vorgenommenen Zählungen der Atmung ergeben, als dyspnoische aufzufassen sind. Doch auch aus diesem Stadium kann das Tier sich wieder erholen, die Atmung erfolgt dann zunächst regelmässiger, ohne die Zuckungen, später wird der Kopf wieder gehoben, das Tier

selbst setzt sich, stellt sich auf, geht schwankend, und dann, erst lange Zeit nach der Einspritzung, kommt es zu den Entleerungen des Kropfes. — Letztere traten bei den Tieren des 35. und 36. Versuches nicht hervor; die hier benutzten Tötungsgaben führten sehr schnell zur Schwäche und Lähmung, zu den dyspnoischen Krämpfen, sowie zur vollkommenen Lähmung der Atmung, schliesslich zum Tode des Tieres.

Vor längerer Zeit wurde im hiesigen Institut die Einwirkung des Atropinsulfat auf die Taube geprüft. Das, was damals beobachtet werden konnte, sei jetzt mit unseren Angaben in Parallele gestellt:

Auch das Atropin bedingt als Erstlingswirkung den typischen Brechanfall, der bei einem Versuche sogar 36 mal festgestellt werden konnte; eine erhebliche Erhöhung der Gabe fügte Unsicherheit der Haltung, Schwäche hinzu, noch grössere Gaben Störungen der Atmung mit krampfigen Zuckungen der verschiedensten Körperteile, besonders der Flügel und des Schwanzes; die letale Gabe führte zum Tod durch Atmungslähmung.

Man ersieht hieraus, dass das **Atropinchlormethylat im allgemeinen so wirkt wie das Atropinsulfat;** ein Unterschied tritt freilich bei genauerer Prüfung der vielen uns vorliegenden Protokolle doch hervor. Das Atropin bewirkte, von einer bestimmten Minimalmenge an, bei allen Tieren Erbrechen, auch bei denen, die schliesslich von schweren Störungen der Atmung heimgesucht wurden, und schliesslich der Giftwirkung erlagen; diese Brechanfälle traten sehr früh hervor, meist nach 3—8 Minuten von der Einspritzung an gerechnet, und selten verging und meist nur nach den kleinsten Mengen ein längerer Zeitraum bis zu 33 Minuten. Bei unserem Gifte dagegen wirkten im allgemeinen grade die kleinsten Mengen des Giftes am schnellsten emetisch, und diejenigen, die da stärkere lähmende Wirkung entfalteten, führten erst dann zum Brechakt, wenn diese lähmenden und krampfigen Erscheinungen geschwunden, oder doch jedenfalls der Intensität nach gemildert waren. Offenbar wirken beide Gifte ziemlich früh auf das Brechcentrum ein, doch wird bei Benutzung der Ammoniumbase infolge der lähmenden Einwirkung das Hervortreten jener Wirkung erschwert und hingezogen, resp. ganz verhindert, wenn nach Gebrauch der letalen Gabe das Gift bald dem Leben des Tieres ein Ende setzt.

Auch bezüglich des ganzen Ablaufes der letalen Vergiftung ist ein Unterschied wohl erwähnenswert: der Atropinwirkung erliegen Tauben 91—93 Minuten nach der Giftapplication, unsere Tiere dagegen schon nach $7^3/_4$—10 Minuten. Wie man sieht, wirkt das Atropinchlormethylat viel, viel schneller verhängnisvoll ein, als deren Muttersubstanz.

Auch quantitativ haben wir Atropin und unser Gift mit einander zu vergleichen. Beziehen wir die verschiedenen festgestellten Gaben auf die minimal letale Gabe, dann erhalten wir die in folgender Zusammenstellung mitgeteilten Zahlenpaare.

	Atropinsulfat:	Atropinchlormethylat:	
Tod	100	100	
Krampf . .	91	93,4	1 : 1,06
Lähmung . .	37,5	73,5	1 : 1,96
Erbrechen . .	4,5	22,3	1 : 4,95

Ein Blick auf diese Zusammenstellung belehrt uns, dass nur bezüglich der Krampf erzeugenden Gaben zwischen beiden Giften eine gewisse Ähnlichkeit, um nicht zu sagen Übereinstimmung besteht; bezüglich der lähmenden und emetischen Gaben unterscheiden sich aber beide ganz wesentlich; die Taube reagiert, wie man sieht, auf das Atropinsulfat bezüglich der lähmenden Wirkung doppelt so fein, bezüglich der brechenerregenden sogar fast fünfmal so fein, als auf das Atropinchlormethylat.

Dem gegenüber hat aber ein anderer quantitativer Vergleich der beiden Gifte ein wesentlich anderes Ergebnis. Durch die ältere Versuchsreihe wurde festgestellt, dass 394,27 mg Atropinsulfat, pro Kilo Taube appliciert, dem Leben des Tieres ein Ende zu setzen vermag; in dieser Giftmenge ist 337,11 mg unverbundenes Alkaloid enthalten. Wir fanden jetzt durch unsere Versuche, dass 39,589 mg Atropinchlormethylat ebenfalls das Leben der Taube beenden. Beide Werte sind nicht ohne weiteres vergleichbar; will man sie mit einander vergleichen, so kann das in der Weise geschehen, dass man berechnet, wie viel der oben angegebenen Atropinmenge, wenn sie methyliert würde, an Chlormethylat liefern könnte. Die von uns ausgeführte Rechnung ergiebt, dass auf 337,11 mg Atropin 396,02 mg Atropinchlormethylat kommen; diesen Wert dürfen wir vergleichen mit der von uns festgestellten minimal letalen Gabe. Schon ohne genauere Rechnung ersieht

man, dass beide Gaben in einem sehr einfachen Verhältnis zu einander stehen; die Ausrechnung ergiebt, dass **das Atropinchlormethylat 10,003 mal so stark wirkt als die in seinem Molekül enthaltene Menge von Atropin.** Es ist mithin infolge der Überführung des Atropin in seine Methylammoniumverbindung diese auf Tauben im allgemeinen nicht stark wirkende Pflanzenbase in ein heftig wirkendes Gift umgewandelt.

Zum Schluss alles noch einmal überblickend, haben wir gefunden, dass die Wirkung des Atropin durch dessen Methylierung wesentlich in quantitativer Beziehung in der soeben erst hervorgehobenen Weise verändert ist, dass dem gegenüber aber qualitativ die Unterschiede zwischen beiden Giften nicht sehr grosse genannt werden können (Fortfall des späteren Tetanus bei dem Froschversuch, Fortfall des Brechaktes bei Tauben nach letalen Gaben, resp. Verzögerung dieser Wirkung nach stark lähmenden Gaben) und ihre Erklärung darin finden, dass die dem Atropin ebenfalls eigentümliche curareartige Wirkung infolge der Methylierung viel leichter und schneller hervortritt.

Zum Schluss erfülle ich gern die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Falck für die Überlassung des Themas, sowie für die gütige Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Vita.

Ich, Arnold Ebeling, evangelischer Confession, wurde geboren am 18. Juli 1868 als Sohn des Justizrats Dr. jur. Ebeling zu Lauenstein in Hannover. Ostern 1889 erhielt ich das Zeugnis der Reife auf dem Kaiser Wilhelms-Gymnasium zu Hannover. Ich widmete mich dann dem Studium der Medicin und besuchte die Universitäten Freiburg i. B., Göttingen, Halle a. S., woselbst ich das Tentamen physicum bestand, Kiel. Hier bestand ich die Staatsprüfung im Monat Mai und das Rigorosum am 16. desselben Monats.